

# 瘾停胶囊对动物吗啡戒断作用的研究

杨莹, 李勇敏, 首弟武, 彭淑珍, 朱克俭

湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006

**[摘要]** 目的: 探索瘾停胶囊对毒品的戒断作用。方法: 制作吗啡依赖型大鼠戒断模型和小鼠跳跃模型, 观察给药后瘾停胶囊对毒品的戒断作用。结果: 与模型组比较, 瘾停胶囊高剂量组大鼠戒断症状身体伸拉、直立、颤齿、跳跃次数, 瘾停胶囊低剂量组身体伸拉、跳跃次数, 可乐定组身体伸拉次数均有减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 瘾停胶囊低、高剂量组在注射纳洛酮催瘾 3、24、48、72 h 后, 体重变化差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 瘾停胶囊低、高剂量组小鼠跳跃次数和反应前后体重变化, 可乐定组跳跃次数, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。瘾停胶囊对吗啡依赖大鼠的戒断症状有改善作用; 能减少吗啡依赖小鼠的跳跃次数, 改善跳跃反应前后的体重变化。结论: 瘾停胶囊对吗啡依赖有戒断作用。

**[关键词]** 吗啡戒断作用; 扶正祛毒; 养心除烦; 瘾停胶囊; 动物实验; 大鼠; 小鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 05-0305-02

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.114

瘾停胶囊由人参、枸杞、巴戟天、冬虫夏草等组成。功能主治: 扶正祛毒、养心除烦, 用于阿片类毒品之戒断症状。本研究对瘾停胶囊的戒断作用进行研究, 现总结如下。

## 1 实验材料

**1.1 药物** 瘾停胶囊: 浓度 0.79 g(生药)/mL, 用法与用量: 临床拟服用生药量为 76 g/天。由本院制剂室提供, 批号: 20100222。本实验中阳性药物为可乐定片(常州制药厂有限公司生产, 国药准字 H32021681, 批号: 110102)。

**1.2 动物** SD 系清洁级大鼠, 雄性, 体重 240 ~ 280 g; BALB/C 清洁级小鼠, 雌雄各半, 体重 16 ~ 18 g。合格证号: 0015700, 0020201。动物环境合格证号: 027 号。

## 2 实验方法

**2.1 吗啡依赖大鼠戒断模型<sup>[1]</sup>** 取 SD 系清洁级大鼠 50 只, 雄性。按体重随机取 10 只为空白组(腹腔注射生理盐水替代吗啡), 其余 40 只第 1 天腹腔注射吗啡 10 mg/kg, 以后每天递增 10 mg/kg, 至第 10 天达到 100 mg/kg。第 11 天按体重随机分为模型组, 可乐定组, 瘾停胶囊低、高剂量组。从第 11 ~ 14 天维持吗啡剂量为 100 mg/(kg·d), 同时每天灌胃相应药物 10 mL/kg(空白组以蒸馏水替代)。第 15 天腹腔注射吗啡 1 次后, 立即按表 1 灌胃相应药物 1 次, 4 h 后, 各组动物均腹腔注射纳洛酮 4 mg/kg 催瘾, 观察 1 h 内的戒断症状。并记录造模前、给药前、纳洛酮催瘾前及催瘾后 1、3、24、48、72 h 的体重。(戒断症状: 观察大鼠出现湿狗样抖动, 身体伸拉, 清理皮毛, 颤齿, 直立, 跳跃, 舔阴的次数及腹泻, 竖毛的动物只数。)

**2.2 吗啡依赖小鼠跳跃模型<sup>[2]</sup>** 取 ICR 系清洁级小鼠 100 只, 雌雄各半, 随机取 20 只为空白组(皮下注射等体积生理盐水替代吗啡), 其余小鼠均皮下注射吗啡, 每天 2 次, 连续 6 天, 第 1 天剂量为 5 mg/kg, 以后每天递增一倍量, 第 6 天达到 160 mg/kg, 建立小鼠吗啡依赖模型。第 4 天将吗啡依赖模型小鼠随机分成模型组(等体积蒸馏水)、可乐定组(可乐定 0.2 mg/kg)、瘾停胶囊低、高剂量组(瘾停胶囊 15、60 g 生药/kg)。所有动物每天 2 次灌胃相应药物干预, 连续 3 天。第 7 天除空白组注射生理盐水外, 其余各组动物皮下注射 160 mg/kg 吗啡 2 h 后, 再按剂量灌胃相应药物 30 min 后, 腹腔注射纳洛酮 4 mg/kg 催瘾, 测定注射纳洛酮后 20 min 内小鼠出现的跳跃反应次数, 并比较跳跃反应前后 1 h 的体重变化。

## 3 统计学方法

计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 方差齐性采用单因素方差分析; 方差不齐, 采用秩和检验。

## 4 实验结果

**4.1 瘾停胶囊对吗啡依赖大鼠戒断症状的影响** 见表 1。经  $t$  检验和  $\chi^2$  检验, 与空白组比较, 模型组大鼠的戒断症状湿狗样抖动、身体伸拉、颤齿、直立、跳跃次数及腹泻、竖毛的动物只数, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 瘾停胶囊高剂量组大鼠戒断症状身体伸拉、直立、颤齿、跳跃次数, 瘾停胶囊低剂量组身体伸拉、跳跃次数, 可乐定组身体伸拉次数均有减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其它各症状也有一定程度的减轻, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**[收稿日期]** 2015-11-24

**[作者简介]** 杨莹 (1974-), 女, 副主任药师, 主要从事药理学研究。

**[通讯作者]** 朱克俭, E-mail: zkjo0731@263.net。

表1 瘾停胶囊对吗啡依赖大鼠戒断症状的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	空白组	模型组	可乐定组	瘾停胶囊	
				低剂量组	高剂量组
剂量	蒸馏水	蒸馏水	0.2 mg/kg	10 g/kg	40 g/kg
湿狗样抖动 (次)	0.4±0.7 <sup>①</sup>	3.4±3.7	1.5±2.2	2.0±3.7	1.4±2.1
身体伸拉 (次)	0.6±1.3 <sup>②</sup>	14.9±7.8	5.4±8.6 <sup>①</sup>	4.8±4.2 <sup>②</sup>	6.6±5.7 <sup>①</sup>
清理皮毛 (次)	2.2±2.3	3.5±3.3	2.7±4.6	3.5±4.9	4.6±7.5
颤齿 (次)	1.8±2.4 <sup>②</sup>	17.3±7.3	13.7±6.7	12.6±6.1	10.5±5.2 <sup>①</sup>
直立 (次)	2.5±2.9 <sup>②</sup>	14.2±12.0	21.1±15.2	9.5±9.5	5.5±3.4 <sup>①</sup>
跳跃 (次)	0.0±0.0 <sup>②</sup>	6.4±5.6	3.1±3.6	2.1±2.6 <sup>①</sup>	2.1±2.8 <sup>①</sup>
舔阴 (次)	1.0±1.3	0.8±1.6	1.1±1.9	1.4±2.3	1.6±3.0
腹泻 (只)	0 <sup>②</sup>	8	5	5	5
竖毛 (只)	2 <sup>②</sup>	8	7	5	4

与空白组比较, ①P<0.05, ②P<0.01

4.2 瘾停胶囊对吗啡依赖大鼠体重变化的影响 见表2。经t检验, 与空白组比较, 模型组大鼠的体重在注射吗啡造模过程中有一定程度的减轻, 注射纳洛酮催瘾1、3、24、48、72 h后, 体重变化比较, 差异均有统计学意义(P<0.05), 体重明显减轻。与模型组比较, 瘾停胶囊低、高剂量组在注射纳洛酮催瘾3、24、48、72 h后, 体重变化差异有统计学意义(P<0.05), 体重增加明显加快。

表2 瘾停胶囊对吗啡依赖大鼠体重变化的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	空白组	模型组	可乐定组	瘾停胶囊	
				低剂量组	高剂量组
造模前	328.3±66.0	331.4±71.6	336.9±69.2	327.5±54.8	338.5±87.6
造模后	335.4±67.1	328.9±73.1	310.8±64.1	324.6±51.6	324.2±74.7
1 h	0.2±0.8 <sup>②</sup>	-7.8±8.9	-2.5±4.9	-4.4±5.8	-1.8±2.2 <sup>①</sup>
纳洛酮 3 h	-4.3±2.0 <sup>②</sup>	-18.9±11.7	-8.8±4.2 <sup>①</sup>	-10.3±4.1 <sup>①</sup>	-8.0±4.3 <sup>①</sup>
催瘾后体 24 h	-4.9±3.5 <sup>②</sup>	-34.6±24.2	-8.7±9.6 <sup>②</sup>	-12.6±9.1 <sup>①</sup>	-8.4±5.7 <sup>②</sup>
重变化(g) 48 h	1.0±2.3 <sup>②</sup>	-36.4±24.0	-10.4±9.5 <sup>②</sup>	-10.8±9.1 <sup>②</sup>	-8.7±4.1 <sup>②</sup>
72 h	6.2±11.8 <sup>②</sup>	-27.0±6.8	-7.9±6.8 <sup>②</sup>	-8.0±6.1 <sup>②</sup>	-4.3±2.9 <sup>②</sup>

与模型组比较, ①P<0.05, ②P<0.01

4.3 瘾停胶囊对吗啡依赖小鼠跳跃次数及体重变化的影响 见表3。经t和 $\chi^2$ 检验, 与空白组比较, 模型组小鼠的跳跃次数、跳跃反应率和反应前后体重变化, 差异均有统计学意义(P<0.05), 跳跃次数增加, 跳跃反应率增高, 体重明显减轻。与模型组比较, 瘾停胶囊低、高剂量组小鼠跳跃次数和反应前后体重变化, 可乐定组跳跃次数差异有统计学意义(P<0.05)。

5 讨论

毒品成瘾综合征包括精神症状和躯体症状, 其机制非常复杂, 单胺类神经递质DA、5-HT、NE在药物成瘾产生的奖赏效应、戒断症状、觅药渴求、焦虑、抑郁、强迫行为等方面发挥着重要作用。成瘾性药物、成瘾阶段、患者症状等对脑区单

表3 瘾停胶囊对吗啡依赖小鼠跳跃次数及体重变化的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	跳跃次数(次)	跳跃反应率(%)	反应前后体重变化(g)
空白组	蒸馏水	0.5±0.7 <sup>②</sup>	40 <sup>①</sup>	0.11±0.34 <sup>①</sup>
模型组	蒸馏水	24.3±11.9	100	-0.83±0.80
可乐定组	0.2 mg/kg	10.3±11.6 <sup>①</sup>	80	-0.43±0.83
瘾停胶囊低剂量组	15	13.7±9.8 <sup>①</sup>	100	0.08±0.83 <sup>①</sup>
瘾停胶囊高剂量组	60	10.5±8.7 <sup>②</sup>	80	0.145±0.99 <sup>①</sup>

与模型组比较, ①P<0.05, ②P<0.01

胺类神经递质的释放及作用均有不同的影响<sup>[3]</sup>。同时, 大脑伏隔核、前额叶皮层、腹侧被盖区和纹状体等组织的表观遗传学基因表达也改变明显<sup>[4]</sup>。因此, 目前只有1~2个作用点的西药是很难达到理想的治疗目的。毒品成瘾的中医病机较统一的一个观点是烟毒内蕴, 耗气伤血, 损阴及阳, 累及脏腑, 正虚邪实。相应的治疗原则是扶正祛邪、滋阴助阳、补益脏腑、祛除烟毒、调畅气血。而对于稽延性戒断症状, 中医学称之为“断瘾后诸症”, 其病因病机多认为气滞血瘀、气血虚亏、津液耗伤及水湿停聚等<sup>[5]</sup>。印证了现代医学的观点, 不同的成瘾性毒品、成瘾阶段需要不同的治疗方案。

吸食毒品对神经系统有极强的兴奋作用, 使机体处于极度消耗状态; 随后机体处于虚弱期, 情绪被抑制, 形成很大反差。治疗时不但需清除余毒, 而且还要调畅气血, 扶助正气, 安神定志<sup>[6]</sup>。

瘾停胶囊治疗动物吗啡戒断症状进行研究, 结果表明, 瘾停胶囊对吗啡依赖动物的戒断症状有一定的改善作用, 其功效优于可乐定片。由人参、枸杞、巴戟天、冬虫夏草等组成的瘾停胶囊, 功能为扶正祛毒、养心除烦, 确能全方位用于阿片类毒品之戒断症状的改善。

【参考文献】

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 218.
- [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 356.
- [3] 杨黎华, 白洁. 单胺类神经递质在药物成瘾中的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 149-152.
- [4] 陈绮, 梁军成, 邓艳萍. 药物成瘾与表观遗传学[J]. 中国药物依赖性杂志, 2015, 24(1): 1-5.
- [5] 伍刚, 赵淑玲. 中医药治疗阿片类药物依赖的现状研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(11): 1667-1669.
- [6] 杨旭荣. 阿片类药物依赖的中医病机浅析[J]. 中医临床杂志, 2006, 18(1): 88-89.

(责任编辑: 刘淑婷)